

**UJI EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KERSEN
(*MUNTINGIA CALABURA L.*) TERHADAP PENINGKATAN
NITRIC OXIDE (NO) TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*)**

SKRIPSI



OLEH

Gian Ivander

1523015028

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2018

**UJI EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KERSEN
(*MUNTINGIA CALABURA L.*) TERHADAP PENINGKATAN
NITRIC OXIDE (NO) TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*)**

SKRIPSI

Diajukan kepada Program Studi Kedokteran Universitas Katolik
Widya Mandala Surabaya untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Kedokteran



OLEH

Gian Ivander
NRP: 1523015028

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2018**

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Gian Ivander

NRP : 1523015028

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul:

**UJI EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KERSEN
(*MUNTINGIA CALABURA L.*) TERHADAP PENINGKATAN
NITRIC OXIDE (NO) TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*)**

Benar benar merupakan hasil karya sendiri. Apabila dikemudian hari ditemukan bukti bahwa skripsi tersebut ternyata merupakan hasil plagiat dan/atau hasil manipulasi data, saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan/atau pencabutan gelar akademik yang telah diperoleh, serta menyampaikan permohonan maaf pada pihak-pihak terkait.

Demikian surat pernyataan ini dibuat dengan penuh kesadaran.

Surabaya, 26 November 2018

Yang membuat pernyataan,


GianIvander
NRP. 1523015028

**METERAI
TEMPEL**
TGL. 20
EDF6DAFF411347470
6000
ENAM RIBU RUPIAH

HALAMAN PERSETUJUAN

SKRIPSI

**UJI EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KERSEN (*MUNTINGIA
CALABURA L.*) TERHADAP PENINGKATAN *NITRIC OXIDE (NO)* TIKUS
PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*)**

OLEH:
Gian Ivander
NRP. 1523015028

Telah dibaca, disetujui, dan diterima untuk diajukan ke tim penguji skripsi

Pembimbing I : Dr. dr. Endang Isbandiati, MS., Sp.FK



Pembimbing II : dr. F.X Himawan H. Jong, M.Si



Surabaya, 30 November 2018

PENGESAHAN KELULUSAN

Skripsi yang ditulis oleh Gian Ivander NRP. 1523015028 telah diuji dan disetujui oleh Tim Penguji pada tanggal 7 Desember 2018 dan telah dinyatakan lulus.

Tim Penguji

1. Ketua : Dr. dr. Adi Pramono, Sp.PK



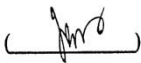
2. Sekretaris : Galuh Nawang Prawesti, S.Farm, M.Farm-Klin.Apt



3. Anggota : Dr. dr. Endang Isbandiati, MS., Sp.FK



4. Anggota : dr. F.X Himawan H. Jong, M.Si



Mengesahkan

Program Studi Kedokteran,



Prof.Dr.Dr.med. Paulus Falele, dr., Sp.BTKV(K), FICS

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya sebagai mahasiswa Program Studi
Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya:

Nama ; Gian Ivander

NRP ; 1523015031

menyetujui skripsi yang berjudul:

Uji Efek Pemberian Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia Calabura L.*) Terhadap Peningkatan
Nitric Oxide (NO) Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)
untuk dipublikasikan/ditampilkan di internet atau media lain (*Digital Library*
Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya) untuk kepentingan akademik
sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan
sebenarnya.

Surabaya, 26 Januari 2019

Yang membuat pernyataan



Gian Ivander

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa oleh karena berkat-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Uji Efek Pemberian Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap Peningkatan Nitric Oxide (NO) Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)”**. Banyak pihak yang telah membantu penulis dalam penyusunan skripsi ini sehingga dapat terselesaikan dengan sebaik mungkin. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada yang terhormat:

1. Drs. Kuncoro Foe, G. Dip.Sc., Ph. D., Apt selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberi kesempatan bagi penulis untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
2. Prof. Dr. Dr. med., Paul Tahalele, dr., Sp.BTKV(K), FICS, dan Prof. Willy F. Maramis, dr., Sp.KJ(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberi kesempatan bagi penulis untuk melakukan penelitian dan menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

3. Dr. dr. Endang Isbandiati, MS., Sp.FK selaku dosen pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan ilmu dalam penyusunan naskah skripsi.
4. dr. F.X. Himawan H. Jong, M.Si selaku dosen pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan ilmu dalam penyusunan naskah skripsi.
5. dr. Adi Pramono, Sp.PK selaku dosen penguji I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan ilmu dalam penyusunan naskah skripsi.
6. Galuh Nawang Prawesti, S.Farm, M.Farm-Klin.Apt selaku dosen penguji II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan ilmu dalam penyusunan naskah skripsi.
7. Para dosen Panitia Skripsi dan Staff Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah membantu kelancaran penyusunan naskah skripsi dan pengurusan alur administrasi..
8. Orang tua dan saudara penulis yang selalu memberikan dukungan serta doa bagi kelancaran penyusunan naskah skripsi.
9. Saudara-saudari sejawat Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan

masuk, dukungan, dan doa bagi kelancaran penyusunan naskah skripsi.

10. Kakak kelas Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan saran, dukungan, dan bantuan dalam penyusunan naskah skripsi.

Akhir kata saya berharap Tuhan Yang Maha Esa membalas segala kebaikan kepada semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Surabaya, November 2018

Gian Ivander

DAFTAR ISI

Halaman

KATA PENGANTAR*i*

DAFTAR ISI*iii*

DAFTAR LAMPIRAN.....*ix*

DAFTAR TABEL.....*x*

DAFTAR GAMBAR*xi*

DAFTAR SINGKATAN*xii*

Ringkasan*xiv*

Abstrak.....*xvii*

Abstract*xviii*

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang masalah.....*1*

1.2. Rumusan masalah*3*

1.3. Tujuan penelitian*3*

1.3.1 Tujuan umum.....*3*

1.3.2 Tujuan khusus.....*3*

1.5. Manfaat penelitian*4*

1.4.1 Manfaat teoritis*4*

1.4.2 Manfaat praktis*5*

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1. NO.....	6
2.1.1. Sintesis Nitric Oxide	6
2.1.2. Isoform NOS.....	8
2.1.3. Sintesis Nitric Oxide dari Isoform Nitric Oxide Synthase.....	11
2.1.4. Deteksi Nitric Oxide.....	12
2.2. <i>Muntingia calabura</i> L.....	13
2.2.1. Taksonomi.....	13
2.2.2. Morfologi.....	14
2.2.3. Tempat Tumbuh dan Penyebaran	15
2.2.4. Fitokimia	15
2.2.4.1. Flavonoid	15
2.2.5. Metode Ekstraksi	16
2.3. Rat (<i>Rattus norvegicus</i>).....	17
2.3.1. Penyebaran Geografis	17
2.3.2. Habitat	18
2.3.3. Deskripsi Fisik	18
2.3.4. Reproduksi	19
2.3.5. <i>Lifespan</i>	19
2.3.6. Perilaku	19

2.4. Obat Anti Hipertensi	19
2.4.1 Nebivolol	20
2.4.2 Nebivolol dan Nitric Oxide Vascular	20
2.5. Kaitan antara Ekstrak daun kersen (<i>Muntingia calabura</i> L.) terhadap Nitric Oxide	21
2.6. Teori Pendukung Lainnya	22
2.6.1. Kaitan antara Nitric Oxide dan Hipertensi.....	22
2.7. Tabel Orisinalitas	27

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

PENELITIAN

3.1. Kerangka Teori.....	29
3.2. Kerangka Konseptual.....	30
3.3. Hipotesis penelitian.....	31

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian	32
4.2. Populasi, Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel..	32
4.2.1 Populasi.....	33
4.2.2 Sampel Penelitian.....	33
4.2.3 Teknik Pengambilan Sampel Penelitian.....	34
4.3. Identifikasi Variabel Penelitian.....	34
4.4. Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	35

4.5. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	36
4.5.1. Lokasi Penelitian.....	36
4.5.2. Waktu Penelitian.....	36
4.6. Prosedur Pengumpulan Data.....	36
4.6.1. Pembuatan Ekstrak	37
4.6.2. Intervensi pada Hewan Coba.....	37
4.7. Alur / Protokol Penelitian.....	38
4.8. Alat dan Bahan.....	39
4.8.1. Alat	39
4.8.2. Bahan	39
4.8.3. Bahan Tanaman	39
4.8.4. Hewan Coba	40
4.8.5. Reliabilitas Alat Ukur	40
4.9. Teknik Analisis Data.....	41
4.10 . Etika Penelitian.....	42
4.11 . Jadwal Penelitian.....	44
4.12 Biaya Penelitian	45

BAB 5 PELAKSANAAN DAN HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik dan Lokasi Penelitian.....	46
5.2 Pelaksanaan Penelitian.....	46
5.3 Hasil Analisis Data.....	47

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian.....	49
--------------------------------------	----

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan.....	54
---------------------	----

7.2Saran.....	54
---------------	----

DAFTAR PUSTAKA.....	55
---------------------	----

LAMPIRAN.....	61
---------------	----

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Determinasi tanaman.....	56
Lampiran 2. Tabel Hasil Penelitian	57
Lampiran 3. Gambar Hasil Penelitian	58
Lampiran 4. Surat Komite Etik	59

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Tabel Orisinalitas.....	24
Tabel 4.1. Tabel Definisi Operasional Variabel Penelitian	32
Tabel 4.2. Tabel Jadwal Penelitian	41
Tabel 4.3 Tabel Biaya Penelitian.....	41
Tabel 5.1 Tabel Hasil Analisis Data	43

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Mekanisme NOS	8
Gambar 2.2. Isoform NO	10
Gambar 2.3. Sintesis NO dari NOS	12
Gambar 3.1. Kerangka teori	26
Gambar 3.2Kerangka konseptual	27
Gambar 4.1.Desain Penelitian	29
Gambar 4.7. Alur / Protokol Penelitian	36

DAFTAR SINGKATAN

BH ₄	: Tetrahidrobiopterin
CaM	: Calmodulin
cGMP	: Cyclic guanosine monophosphate
DMSO	: <i>Dimethyl sulfoxide</i>
EDRF	: <i>Endothelium-Derived Relaxing Factor</i>
eNOS	: Endothelial NOS
ET-1	: Endotelin-1
ET _B	: Endothelin-B
FAD	: Flavin adenine dinucleotide
FMN	: Flavin mononucleotide
HED	: <i>Human Equivalent Dose</i>
I-NAME	: N ω -nitro-l-arginine methyl ester
I-NMMA	: N ^g -monomethyl-l-arginine
iNOS	: <i>Inducible NOS</i>
NADPH	: Nicotinamide-adenine-dinucleotide phosphate
nNos	: Neuronal NOS
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NOAEL	: <i>No-Observed-Adverse-Effect</i>
NOS	: <i>Nitric Oxide Synthase</i>
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
Ser/Thr	: Serine/threonine

sGC	: Soluble guanylyl cyclase
SRS	: <i>Sample Registration System</i>

RINGKASAN

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KERSEN (*MUNTINGIA CALABURA L.*) TERHADAP PENINGKATAN NITRIC OXIDE (NO) TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*)

Gian Ivander

NRP: 1523015028

Hipertensi merupakan kelainan vaskular yang disebabkan berbagai macam faktor. Salah satu faktor penyebab hipertensi adalah gangguan produksi dan transpor *nitric oxide* (NO). Di Indonesia hipertensi merupakan suatu masalah kesehatan dengan prevalensi yang tinggi. Menurut data epidemiologi di tahun 2013 dengan menggunakan unit analisis individu menunjukkan bahwa secara nasional 25,8% penduduk Indonesia menderita penyakit hipertensi.

Masyarakat Indonesia telah memanfaatkan berbagai jenis tanaman untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan sejak jaman dahulu. Salah satu herbal yang dikenal masyarakat Indonesia sejak jaman dahulu adalah kersen (*Muntingia calabura L.*). Penelitian terdahulu yang telah dilakukan menunjukkan bahwa daun kersen (*Muntingia calabura L.*) memiliki efek antihipertensi yang diduga melalui modulasi pembentukan NO. Peningkatan NO akan menyebabkan vasodilatasi dan menurunkan tekanan darah. Senyawa yang diduga berperan dalam efek antihipertensi yaitu flavonoid.

Pada penelitian ini menganalisis peningkatan NO pada pemberian ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.).

Penelitian ini menggunakan studi eksperimental yang dilakukan secara *in vivo* pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan menggunakan metode *post-test only control group design*. . Ekstraktor polar yang digunakan untuk ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) adalah etanol 96%. Ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan berat 50, 100, dan 200 mg dilarutkan dalam DMSO 2% 1 mL. Sampel dari penelitian ini adalah *Rattus norvegicus* yang diperoleh dari Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Sampel tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) sebanyak 40 ekor dibagi ke dalam 5 kelompok terdiri atas 8 ekor setiap kelompok. Kelompok pertama merupakan kontrol negatif, kelompok kedua merupakan kontrol positif, kelompok ketiga merupakan kelompok P1 yang diberikan ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan konsentrasi 50 mg/mL, kelompok keempat merupakan kelompok P2 yang diberikan ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan konsentrasi 100 mg/mL, dan kelompok kelima merupakan kelompok P3 yang diberikan ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan konsentrasi 200 mg/mL.

Hasil penelitian uji peningkatan NO ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) mendapatkan hasil signifikan (0,000) yang berarti terdapat peningkatan NO pada pemberian ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) sehingga dapat dikembangkan sediaan ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang memiliki manfaat antihipertensi.

ABSTRAK

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KERSEN (*MUNTINGIA CALABURA L.*) TERHADAP PENINGKATAN *NITRIC OXIDE* (NO) TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*)

Gian Ivander
NRP: 1523015028

Latar Belakang: Hipertensi merupakan salah satu masalah kesehatan utama di Indonesia. Salah satu faktor penyebab hipertensi adalah gangguan produksi dan transpor *nitric oxide* (NO). Di sisi lain, tanaman kersen (*Muntingia calabura L.*) yang tersebar luas di Indonesia, dipercaya memiliki khasiat antinosiseptik, antioksidan, antihipertensi dan antimikroba. Daun kersen memiliki kandungan *phenolic compounds* yang tinggi yang diduga memediasi peningkatan produksi NO melalui modulasi *nitric oxide synthase* (NOS) dan inhibisi *reactive oxygen species* (ROS).

Tujuan: Untuk Menganalisis efek pemberian ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap peningkatan NO tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang dilakukan secara *in vivo* dengan metode *post-test only control group design* menggunakan alat ukur *nitric oxide strips test*. Sampel penelitian yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebanyak 40 ekor dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3. Intervensi ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dengan konsentrasi 50, 100, 200 mg/mL diberikan pada kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 setiap hari dan diukur tiap dua hari sampai didapatkan enam kali hasil pengukuran.

Hasil: Terdapat peningkatan NO pada pemberian ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Simpulan: Peningkatan NO tertinggi didapatkan pada pemberian ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) konsentrasi 200 mg/mL.

Kata Kunci: *Muntingia calabura L.*, *nitric oxide*, hipertensi, *nitric oxide synthase*.

ABSTRACT

MUNTINGIA CALABURA L.* LEAVES EXTRACT EFFECT TOWARDS INCREMENT OF NITRIC OXIDE IN *RATTUS NORVGICUS

Gian Ivander

NRP: 1523015028

Background: Hypertension is one of the leading health problem in Indonesia. One of the causes of hypertension is abnormality in nitric oxide production and transport. On the other side, *Muntingia calabura L.* is a plant that widely distributed in Indonesian and believed to possessed antinociceptive, antioxidant, antihypertension, and antimicrobial effect. Leaves of *Muntingia calabura L.* comprise of high phenolic compounds which is thought to increase nitric oxide production through the modulation of NOS and ROS inhibition.

Purpose: To analyze the effect of extract of *Muntingia calabura L.* leaves toward increment of nitric oxide in *Rattus norvegicus* .

Method: This research is an in vivo experimental study with post-test only control group design, using nitric oxide strips test as measuring instrument. Sample of this experiment is forty rattus norvegicus divided in five group which is negative control, positive control, treatment 1, treatment 2, and treatment 3. Extract of *Muntingia calabura L.* leaves with concentration 50, 100, 200 mg/xixlock given everyday on treatment group and measured every two day until six measurement is acquired.

Result: There is increment of NO through administration extract of *Muntingia calabura L.* leaves in *Rattus norvegicus*.

Conclusion: Highest increment of NO is obtained through administration of *Muntingia calabura L.* leaves extract at 200 mg/mL concentration.

Keywords: *Muntingia calabura L.*, nitric oxide, hypertension, nitric oxide synthase.